

公告 昭 35.5.19 出願 昭 32.7.13 特願 昭 32-18976

発 明 者 於 勢 真 輔 宝塚市宝塚字武庫山 85  
 同 人 高 松 秀 二 尼崎市塚口 926  
 出 願 人 大日本製薬株式会社 大阪市東区道修町 3 の 25

(全 2 頁)

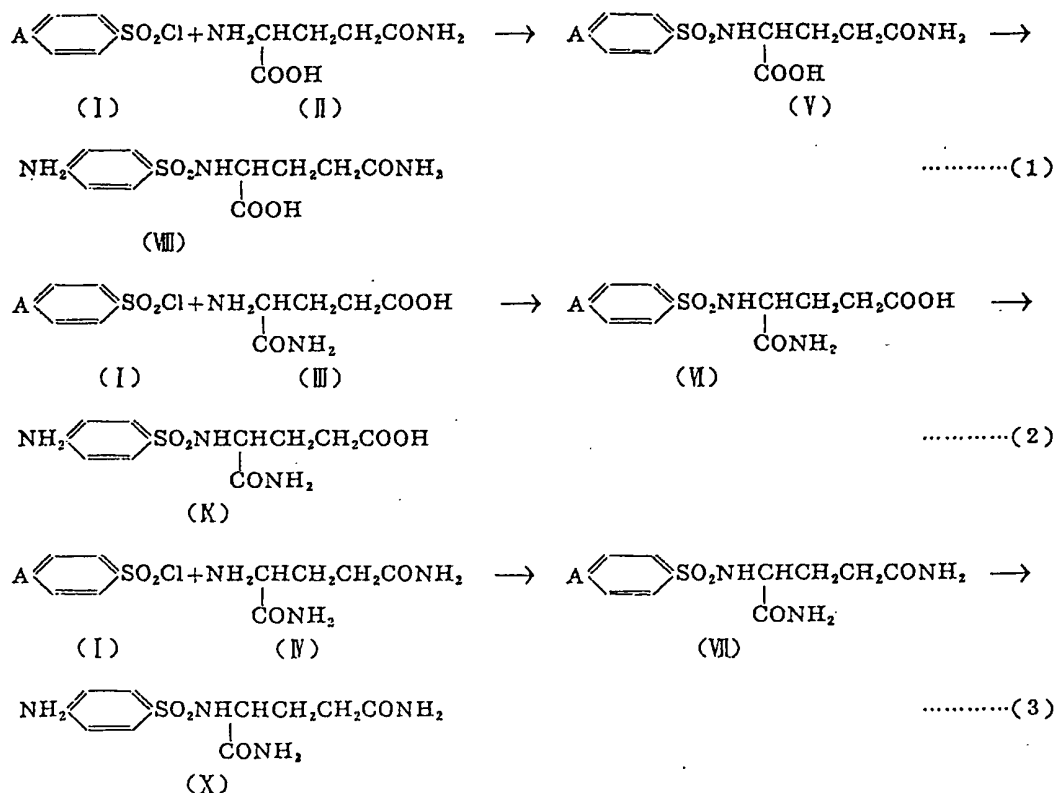
## N-スルファニルル-グルタミン酸アミド類の製法

## 発明の詳細なる説明

本発明は P 位にアミノ基に変ぜしめ得る基を有するベンゼンスルホンクロライドとグルタミン、イソグルタミン又はグルタミドとを反応せしめて N-置換-グルタミン

酸アミド類となし、次に夫々 P 位の置換基をアミノ基に変ぜしめることよりなる N-スルファニルル-グルタミン酸アミド類の製造方法に係る。

次に本発明の方法を化学反応式で示す。



(式中、A はアミノ基に変じ得る基例えばニトロ基、アシルアミノ基等を意味する。)

前式の(1)式(2)式及び(3)式に於て(I)式で示されるベンゼンスルホンクロライドと(II)式(III)式及び(IV)式で夫々示されるグルタミン、イソグルタミン及びグルタミドとの反応は、縮合剤として対応量の重炭酸アルカリ、炭酸アルカリ、苛性アルカリ、ピリジン等のアルカリ性物質の存在の下に水又はアルコールの如き有機溶媒中で反応せしめる。水溶液にあつては反応終了後酸性とすることによつて析出し、有機溶媒中で反応せしめる際は、溶媒を回収後希酸で酸性とすることによつて得られる。

次の N-置換-グルタミン酸アミド類の P 位の置換基をアミノ基に変ぜしめる反応は、ニトロ基の場合は溶媒中触媒の存在下に水素により接触還元するか、又は公知の方法で還元することによつて進められる。又、アシルアミノ基の場合は、水又は溶媒中で対応量の苛性アルカリ又は酸と共に加熱して加水分解することによつて進められる。粗製品はアルコール等より再結晶して製品とする。

本発明方法によつて得られる化合物は抗ビールス性を有し、病源性ビールスに基因する疾患例えば日本脳炎、小児

麻痺或は鶏のニューキャッスル病の治療及び予防薬として用いられる。

次に実施例をあげて説明する。

#### 実施例 1

##### N-スルファニリル-グルタミンの製法

グルタミン4gを5%苛性ソーダ液に溶解し、弱アルカリ性を保ちつつ振盪下p-ニトロベンゼンスルホンクロライド8gを少量宛加え、液が殆んど澄明となるに至り濾過し、濾液を塩酸性となして析出する結晶をとり、希アルコールより再結晶すればN-(p-ニトロベンゼンスルホン)-グルタミン5gが得られる。融点170~172℃。

ここに得たN-(p-ニトロベンゼンスルホン)-グルタミンをアルコールに溶解し、パラジウムを触媒として水素気流中で振盪する。水素の吸収が終れば濾過し、濾液を濃縮し、析出する結晶をアルコールより再結晶すれば、N-スルファニリル-グルタミン3.5gが得られる。融点169~178℃。

分析:  $C_{11}H_{15}N_3SO_5$  として

理論値 C43.84%, H5.02%, N13.95%, S10.64%

実験値 C44.10%, H5.28%, N13.85%, S10.87%

#### 実施例 2

##### N-スルファニリル-イソグルタミンの製法

イソグルタミン1gを10%重炭酸ソーダ水溶液20c.c.に溶解し、振盪下p-ニトロベンゼンスルホンクロライド2gを少量宛添加する。液が殆んど澄明となるに至り濾過し、濾液を塩酸性となし、析出する結晶をとり希アルコールより再結晶すればN-(p-ニトロベンゼンスルホン)-イソグルタミン1.2gが得られる。融点203~204℃。

ここに得られたN-(p-ニトロベンゼンスルホン)-イソグルタミンを希アルコールに溶解し、パラジウムを触媒として以下実施例(1)と全く同様の方法で還元すればN-スルファニリル-イソグルタミン0.9gが得られる。融点177~178℃。

分析:  $C_{11}H_{15}N_3SO_5$  として

理論値 C43.84%, H5.02%, N13.95%, S10.64%

実験値 C43.64%, H5.05%, N13.87%, S10.24%

#### 実施例 3

##### N-スルファニリル-グルタミドの製法

グルタミド1gにピリジン20c.c.を加え、これにp-ニトロベンゼンスルホンクロライド2gを少量宛添加し、数時間攪拌する。反応液に水を加えればN-(p-ニトロベンゼンスルホン)-グルタミドが析出する。このものをアルコールに溶解し、パラジウムを触媒として以下実施例(1)と全く同様の方法で還元すればN-スルファニリル-グルタミド0.8gが得られる。融点206~208℃(希アルコールより再結晶)。

分析:  $C_{11}H_{15}N_4SO_4$  として

理論値 C44.0%, H5.37%, N18.65%, S10.67%

実験値 C43.80%, H5.61%, N18.33%, S10.40%

#### 実施例 4

##### N-スルファニリル-グルタミンの製法

グルタミン2gを5%苛性ソーダ液に溶解し、弱アルカリ性に保ちつつ攪拌下、p-アセチルアミノベンゼンスルホンクロライド4gを少量ずつ加え、結晶が殆んど溶解するに至り濾過し、濾液を塩酸性となして析出する結晶を取り、アルコールより再結晶すればN-(p-アセチルアミノベンゼンスルホン)-グルタミン2.5gが得られる。融点178~179℃。

本品をアルコールに溶解し、1モルのN-塩酸を加え水浴上で30分間加熱後濃縮し、酢酸ソーダ液を加えて中和し、析出する結晶を取り、希アルコールより再結晶すればN-スルファニリル-グルタミンが得られる。融点169~170℃。

#### 特 許 請 求 の 範 囲

P位にアミノ基に変じ得る基を有するベンゼンスルホンクロライドとグルタミン、イソグルタミン又はグルタミドとを反応せしめて得られるN-置換-グルタミン酸アミド類のP位をアミノ基に変ぜしめることを特徴とするN-スルファニリル-グルタミン酸アミド類の製法。